Ueber

EISENAUSSCHEIDUNG

aus dem Thierkörper

nach

subcutaner und intravenöser

Injection.

INAUGURAL-DISSERTATION

der medicinischen Facultät

der

KAISER WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

J. CARL JACOBJ

aus Göttingen.

Approb. Arzt.

Assistent am pharmakologischen Institut.

STRASSBURG,

Universitäts-Buchdruckerei von J. H. Ed. Heitz

(Heitz & Mündel)

1887.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Schmiedeberg.**

ACAD.
LUGD BAT.
BIBL.

Seinem Grossonkel

Prof. Dr. Wilhelm Weber

zu Göttingen

in

Liebe und Verehrung

gewidmet.

Seit einer Reihe von Jahren haben Pharmakologen, physiologische Chemiker und Kliniker der Erforschung der Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Eisens an Thieren und Menschen ein erhöhtes Interesse zugewandt. Denn die Frage über das Verhalten des Eisens in dieser Richtung ist von allgemeiner Wichtigkeit, so sehr auch dieses Metall jedem jener Fachkreise eine besondere Seite bietet.

Während aber der Untersuchung der Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse der übrigen schweren Metalle, die unter normalen Verhältnissen im Organismus nicht vorkommen, keinerlei besondere Schwierigkeiten im Wege stehen, sind die letzteren beim Eisen wegen seiner Verbreitung im Organismus und in den Nahrungsmitteln so erhebliche, dass es entweder an den betreffenden Arbeiten ganz fehlt, oder dass man bei denselben zu keinem unzweideutigen Resultat gelangt ist. Wenn man aber die Wirkungen des Eisens auf den thierischen Organismus kennen lernen will, so muss man vor allen Dingen sicher sein, dass das applicirte Eisen in der That in das

Blut und die Säftemassen gelangt ist. So selbstverständlich diese Forderung auch erscheint, so wenig ist sie in den älteren Untersuchungen über dieses Thema erfüllt worden. Erst in der Arbeit von Hans Meyer und F. Williams[1] über die Wirkung des Eisens auf die Functionen der einzelnen Organe ist derselben in der passenden Weise Genüge geschehen. Dagegen wissen wir immer noch nicht, ob die als Arzneimittel angewandten Eisenpräparate vom gesunden Magen und Darm in solcher Menge resorbirt werden, dass sie irgend einen Einfluss auf die Blutbildung und Ernährung ausüben können. Wenn man die Frage über die Resorption des Eisens vom gesunden Magen und Darm der Entscheidung näher bringen will, so muss man vor allen Dingen wissen, wo man das unzweifelhaft in das Blut und die Säftemassen gelangte Eisen zu suchen hat; ob es sich im Harn wiederfindet, oder in den Darm gelangt, oder im Organismus abgelagert wird. Darüber lässt sich aber auf Grund der bisher bekannten Thatsachen keine endgültige Entscheidung treffen.

Die folgenden Untersuchungen haben den Zweck, einen Beitrag zur Erkenntniss dieser Verhältnisse zu liefern, und als Vorarbeit für die Lösung der Hauptfragen über die Resorptionsverhältnisse des Eisens zu dienen. Das nächste Ziel dieser Arbeit ist deshalb festzustellen, ob und in welcher Menge und Zeit sich das subcutan oder intravenös in den Kreislauf eingeführte Eisen im Harne wiederfindet, und so die Frage der Entscheidung näher zu führen, in wie weit die Nieren den Ausscheidungsweg für das sicher in den Kreislauf eingeführte Eisen bilden.

I. Qualitativer Nachweis von Eisen im Harn nach subcutaner und intravenöser Injection.

Man hat bisher zwei Methoden benutzt, um einen Uebergang von künstlich eingeführtem Eisen in den Harn nachzuweisen. Bei der einen wird die Reaction an der Harnaschenlösung angestellt, bei der anderen hingegen am frischen Harn. Es steht nun aber dem Eisennachweis in der Harnasche, wie ihn verschiedene Experimentatoren[2] bei ihren Versuchen benutzten, der Einwand entgegen, dass derselbe stets eine doppelte Deutung zulässt, da es als erwiesene Thatsache anzusehen ist, dass in jeder normalen Harnasche, welche von einer nicht zu kleinen Menge Harnes stammt, sich Eisen befindet[3] und dementsprechend qualitativ nachzuweisen sein muss. Ich habe deshalb selbstverständlich von einem derartigen Nachweis abgesehen.

Anders verhält es sich mit dem qualitativen Nachweis von abnorm auftretendem Eisen im frischen Harn, wie ihn andere[4] in ihren Arbeiten benutzten. Als bestes Reagens bei diesem Verfahren ist wohl das Schwefelammonium anzusehen.

Nach den Untersuchungen von Hamburger[5] befindet sich nämlich das im normalen Harn vorkommende Eisen stets in einer Verbindung, in welcher es mit Schwefelammonium im frischen Harn nicht nachgewiesen werden kann, und die sich also in dieser Beziehung ähnlich wie das Haematin zu verhalten scheint. Somit wäre man berechtigt, eine im frischen Harn eintretende Reaction als von anderem als dem in der normalen Form vorhandenen Eisen herrührend anzusehen.

Die Empfindlichkeit der Reaction lässt nichts zu wünschen übrig, wie dies aus den Versuchen Hamburgers[6] hervorgeht, welche darthun dass man noch 0,18 mg Eisen in 100 cum Harn sicher nachzuweisen im Stande ist.

Auch ich kam zu ziemlich den gleichen Resultaten, als ich Versuche über die Feinheit der Reactionen auf Eisen im Harn anstellte. Ich fand nämlich, dass wenn man normalem angesäuertem Menschenharn Eisenoxydsalzlösungen zusetzt, noch eine ganz schwache, aber doch erkennbare Grünfärbung auf Zusatz von Ferrocyankalium eintritt, wenn in 100 cum Harn 2 mg Eisen enthalten sind, während man eine noch eben erkennbare Reaction mit Schwefelammonium erhält, wenn der Harn in 100 cum 0,12 mg Eisen enthält.

Da somit die Reaction Vertrauen beanspruchen kann, benutzte ich dieselbe bei den folgenden Versuchen, die ich an Kaninchen und an einem Hunde anstellte. Das Eisen wurde als Eiweiss nicht fällendes, neutrales Doppelsalz, theils durch subcutane, theils durch intravenöse Injection den Thieren beigebracht.

VERSUCH I.

Einem Kaninchen von 2 Kilo Gewicht wurden 2,13 mg Eisen subcutan in Form des weinsauren Eisenoxydnatriums gegeben. Der nach einer Stunde aus der vorher entleerten Blase gedrückte Harn gab mit Schwefelammonium keine Reaction. Es wurden darauf sogleich abermals 14,2 mg Eisen injicirt, und der in den nächsten 15 Stunden abgesonderte Harn untersucht, die Reaction aber ebenfalls vermisst.

VERSUCH II.

Einem Hunde von 6 Kilo Gewicht wurde, nachdem seine Blase mit dem Katheter entleert war, subcutan 42,6 mg Eisen injicirt, aber weder der nach $1^1/_2$ Stunden noch der nach $5^1/_2$ Stunden, noch selbst der nach 24 Stunden mit dem Katheter entnommene Harn gab eine Reaction. Eine sich unmittelbar daran schliessende Wiederholung des Versuches mit 42,6 mg Eisen führte zu demselben Resultat.

Nach diesen Versuchen mit negativem Resultat stellte ich, um ganz unabhängig von der etwaigen mangelhaften Resorption zu sein, und um gleichzeitig im Falle einer Ausscheidung ein klareres Bild über den Verlauf derselben zu erhalten, die Versuche folgendermassen an.

VERSUCH III.

Einem Kaninchen von 2100 g Gewicht, wurden Mittags 1 Uhr 3 g Chloral per os beigebracht. Um $2^1/_2$ Uhr wurden dem narkotisirten Thiere zwei Glaskanülen in die Ureteren eingebunden, und um 3 Uhr 35 Min. in die Vena jugularis 14,2 mg Eisen in Form des neutralen weinsauren Eisenoxydnatriums injicirt. Sieben Minuten später, also um 3 Uhr 42, abermals 14,2 mg. Der Harn, welcheraus den beiden Kanülen in regelmässigem Tropfenfall abgesondert wurde, fiel in eine verdünnte Lösung von Schwefelammonium, welche er bei Beginn des Versuches in keiner Weise veränderte. Um 3 Uhr 43 Min. jedoch trat beim Einfallen der Tropfen plötzlich eine intensive Grünfärbung auf, welche beim fortgesetzten Zutropfen des Harns sich bald zu einem flockigen schwarzen Niederschlag steigerte.

Zugleich machte es den Eindruck, als ob die Harnabsonderung etwas zunehme. Eine um 3 Uhr 50 untergestellte Schaale mit verdünnter Schwefelammoniumlösung wurde nur noch schwach gefärbt, die Eisenreaction nahm darauf immer mehr und mehr ab, bis um 4 Uhr sich durch die Reaction nur noch undeutliche Spuren von Eisen im Harne nachweisen liessen, und deshalb der Versuch abgebrochen wurde.

VERSUCH IV.

Ein ähnliches Resultat wurde bei einem anderen Kaninchen erzielt, das 1950 g wog, und nachdem es narkotisirt war, in derselben Weise wie das vorige vorbereitet wurde. Darauf um 5 Uhr 40 erhielt es 28,4 mg, und um 6 Uhr 5 noch weitere 14,2 mg Eisen in die Vene injicirt. Diesmal wurde der Versuch aber so angeordnet, dass jedesmal zu dem während einer kleinen gemessenen Zeit in einem Glasschälchen aufgefangenen Harn, der aus den beiden Ureterenkanülen regelmässig tropfte, einige Tropfen Schwefelammonium zum Schluss zugesetzt wurden, und auf diese Weise der Verlauf der Eisenausscheidung beobachtet werden konnte.

Es ergab sich dabei folgendes. Diejenige Schaale, welche von 5 Uhr 40 bis 6 Uhr untergestanden hatte, zeigte nach Zusatz von Schwefelammonium keine Färbung,

die	von	6.00 Uhr	— 6.05	eine schwachgrüne Färbung,
»	»	6.05	— 6.15	flockig schwarzen Niederschlag,
»	»	6.15	— 6.25	» » »
»	»	6.25	— 6.35	» » »
»	»	6.35	— 6.45	feinen » »
»	»	6.45	— 6.55	dunkelgrüne Färbung,
»	»	6.55	— 7.05	hellgrüne Färbung,
»	»	7.05	— 7.15	ganz schwachgrüne Färbung.

Hiermit wurde der Versuch abgebrochen, weil die ferner zur Ausscheidung kommenden Eisenmengen keine deutliche Reaction mehr gaben und deshalb ohne Bedeutung sein mussten. Bei diesem Versuche war von einer Vermehrung der Harnausscheidung nichts zu bemerken.

VERSUCH V.

Dieser Versuch wurde in derselben Art wie die beiden letztgenannten aber am Hunde angestellt. Das Versuchsthier war dasselbe wie in Versuch II.

Um 10 $^1/_2$ Uhr Vormittags erhält der Hund von 6025 g Gewicht 2 g. Chloral per os; darauf, als er schläft, in die Vene fernere 1,5 g. Als der Hund in tiefer Narkose war, wurden die Ureterenkanülen direct in die Ureteren eingebunden. Um 12 Uhr 52 erhielt er 85,3 mg Eisen in die Jugularis, und bereits um 12 Uhr 58 trat die erste aber gleich sehr intensive Schwärzung der die Harntropfen aufnehmenden Schwefelammoniumlösung auf.

Es verstopften sich bereits um 1 Uhr 10 beide Kanülen, so dass kein Abfluss von Harn mehr zu erzielen war, und ich genöthigt wurde den Versuch abzubrechen.

Bei der Section zeigte der mit destillirtem Wasser gut abgewaschene Intestinaltractus, in verdünnte Schwefelammoniumlösung gebracht, in der Mitte und dem ersten Drittel des Dünndarmes eine deutliche grüne Streifung, welche den Schleimhautfalten entsprechend quer verlief. Der ganze Magen wurde deutlich dunkelgrün gefärbt, ebenso das Colon und Cœcum.

Da bei den letzten drei Versuchen nach intravenöser Injection des Eisens und Untersuchung des unmittelbar aus der Niere ausgeschiedenen Harnes es stets gelungen war, in kurzer Zeit mit Schwefelammonium Eisen nachzuweisen, so machte ich noch einen Versuch am Kaninchen, bei welchem nach subcutaner Injection die Ausscheidung in der letzterwähnten Weise beobachtet werden sollte.

VERSUCH VI.

Das Kaninchen wog 2200 g und erhielt 2 Uhr 30 Nachmittags 3 g Chloral. Nachdem es zum Versuch vorbereitet war, wurden um 4 Uhr 42,6 mg. Eisen subcutan in die Rückenhaut injicirt und zu den in gemessenen Zeiträumen ausgeschiedenen Harnmengen, die auf keine vermehrte Secretion deuteten, je 3 Tropfen Schwefelammoniumlösung zugesetzt.

Die Resultate waren folgende:

4.00 Uhr — 4.20 keine Reaction,
4.20 — 4.30 » »
4.30 — 4.40 dunkelgrüne Färbung,
4.40 — 4.50 feiner dunkelgrüner Niederschlag,
4.50 — 5.00 starker » »
5.00 — 5.12 schwarzer Niederschlag,
5.12 — 5.22 » »
5.22 — 5.42 » »
5.42 — 5.52 starker dunkelgrüner Niederschlag,
5.52 — 6.02 feiner » »
6.02 — 6.12 » » »
6.12 — 6.22 feiner hellgrüner »
6.22 — 6.32 schwach » »
6.32 — 6.42 ganz » »
6.42 — 6.52 kaum erkennbare Grünfärbung
6.52 — 7.25 keine Reaction mehr.

Somit konnte um $7\,^1/_2$ Uhr der Versuch als beendet angesehen werden.

Die Section ergab, dass der mit destillirtem Wasser abgewaschene Darmtractus, nachdem er in eine Lösung von Schwefelammonium gebracht war, am Magen, Dünndarm und Colon nur eine zweifelhafte Färbung zeigte, während der Blinddarm deutlich dunkelgrün gefärbt wurde. Diese Erscheinung weist aber auf reichliche Mengen von Eisen in diesem Theile des Darmes hin. Es würde aber eine Ausscheidung des Eisens im Blinddarm ein Analogon zu der von Meyer und Steinfeld[7] gemachten Erfahrung sein, dass das Wismuth nach Einführung in den Säftestrom an eben diesem Orte in erheblicher Menge sich wiederfindet.

Ueberblickt man nun das Resultat dieser Versuche, so ergiebt sich, dass in den Fällen, in welchen der Harn am narkotisirten Thiere aus den Ureteren genommen wurde, sowohl nach intravenöser als nach subcutaner Injection am Kaninchen und Hund Eisen im frischen Harn sich mit Schwefelammonium nachweisen liess, dagegen in den anderen Fällen derselbe weder am Hund noch am Kaninchen eine Reaction gab.

Was die Ursache ist, dass bei der geringen Verschiedenheit der Anordnung der Versuche die Resultate so entgegengesetzte sind; ob die Eisenausscheidung in Versuch III, IV, V, VI auf einer Wirkung des Chlorals oder der Fesselung beruht, oder im Versuch I und II eine mangelhafte Resorption des Unterhautbindegewebes zu dem negativen Resultat führte, lässt sich aus der Zahl dieser Versuche nicht ermitteln. Nur so viel ergiebt sich aus denselben, dass, wenn eine Ausscheidung durch die Nieren stattfindet, diese, soweit sie mit Schwefelammonium

nachzuweisen ist, innerhalb 20 Minuten nach Uebergang des Metalles in das Blut beginnt und nach spätestens 3 Stunden beendet ist.

II. Quantitativer Nachweis von Eisen im Harn nach subcutaner und intravenöser Injection.

Ein quantitativer Nachweis von Eisen im Harn nach subcutaner oder intravenöser Injection des Metallsalzes ist bisher noch nicht geführt worden. Die Arbeiten von Hamburger und anderen[8] beschäftigen sich zwar mit der Eisenausscheidung im Harn in quantitativer Weise; sie führen jedoch alle das Metall in den Darmtractus ein. Da man aber noch nicht weiss, wieviel Eisen auf diesem Wege in die circulirenden Säftemassen gelangt, ist ein Vergleich zwischen den in das Blut aufgenommenen und den durch den Harn ausgeschiedenen Eisenmengen auf diese Weise nicht anzustellen. Es musste deshalb diese Lücke auszufüllen versucht werden.

Den quantitativen Nachweis von abnorm auftretendem Eisen im Harn, kann man entweder an der Harnasche führen, oder in der Weise, dass man das in dem durch Schwefelammonium erzeugten Niederschlag enthaltene Eisen einer quantitativen Analyse unterwirft. Die Resultate beider Methoden sind aber nicht ganz gleichbedeutend, insofern bei der ersten das gesammte im Harn enthaltene Eisen, in der zweiten nur der durch Schwefelammonium fällbare Theil zur Bestimmung gelangt.

Nach beiden Methoden habe ich Bestimmungen angestellt, und zwar benutzte ich die zweite Methode,

indem ich den in den obenerwähnten Versuchen Nr. III und IV gewonnenen Niederschlag sammelte und einer quantitativen Analyse in folgender Weise unterwarf.

Der Niederschlag wurde auf ein Filter gebracht, ausgewaschen und in Salzsäure gelöst, die Lösung abermals filtrirt und das Filter ausgewaschen. Darauf wurde mit Ammoniak die Lösung neutralisirt, und das Eisen durch Zusatz von essigsaurem und phosphorsaurem Natron als basisch phosphorsaures Eisen ausgefällt. Dieses, auf einem Filter ausgewaschen bis das Filtrat keine Reaction auf Phosphorsäure mehr gab, getrocknet und geglüht, wurde dann gewogen und aus dem Gewicht das Eisen berechnet. Es ergaben sich auf diese Weise für das ausgeschiedene Eisen folgende Werthe:

für Vers. Nr. III = 0,55 mg = 1,9 % } des injicirten
für Vers. Nr. IV = 1,85 » = 4,1 % } Eisens.

Somit sind die Eisenmengen, welche nach intravenöser Injection im Harn zur Ausscheidung gelangen und zwar in einer durch Schwefelammonium fällbaren Form nur sehr geringe, da sie nur 2-4 % des eingeführten Eisens betragen.

Zugleich zeigen diese Zahlen, dass man sich hüten muss, aus der erheblichen Menge des schwarzen Niederschlages, welchen das Schwefelammonium in dem Eisen enthaltendem Harn erzeugt, auf eine entsprechend grosse Menge Eisens schliessen zu wollen, da der Niederschlag zum grössten Theil aus den ausfallenden und im Harn in wechselnder Menge enthaltenen Phosphaten besteht, welche durch die nur geringen Mengen Schwefeleisens gefärbt werden. Doch kann immerhin aus der Differenz der Färbungen des Niederschlages auf einen

relativ grösseren oder geringeren Eisengehalt desselben geschlossen werden.

Weit schwieriger und weitläufiger, dafür aber auch genauer und werthvoller, als die eben beschriebene Methode des quantitativen Nachweises von in den Harn übergegangenem Eisen, ist diejenige, bei welcher das in der Harnasche enthaltene Metall der quantitativen Analyse unterworfen wird. Ich glaube deshalb bei der Schilderung dieser Versuche etwas ausführlicher sein zu müssen. In der Anordnung der Versuchsreihen hielt ich mich im Allgemeinen an das Verfahren, welches Hamburger[9] eingeschlagen hat, als er den Uebergang von Eisensalzen aus dem Darm in den Harn untersuchte.

Ein kräftiger, reinlich gezogener Hund (Pinscher), der ein Gewicht von 13650 g hatte, erhielt zu Vorversuchen während 4 Wochen täglich 450 g reinen von Sehnen und Fett sorgsam befreiten Pferdefleisches, und zwar regelmässig Abends um 6 Uhr.

Als der Versuch beginnen sollte, wurde ein aus Zinkblech gefertigter Käfig, in welchem sich nicht das geringste Eisen befand, mit destillirtem Wasser gut ausgewaschen, und unter die an der tiefsten Stelle des stark geneigten Bodens befindliche Oeffnung eine Schüssel gestellt, um controliren zu können, ob der Hund Urin in dem Käfig entleert habe; was jedoch unter normalen Verhältnissen nie eintrat. An den Injectionstagen jedoch wurde, um einer Verunreinigung des unter diesen abnormen Bedingungen im Käfig gelassenen Harnes vorzubeugen, noch ausserdem die Vorsichtsmassregel getroffen, dass unter den Ablauf ein Becherglas gestellt wurde, welches genau durch einen ein Papierfilter enthaltenden Trichter geschlossen war. Es konnte so der Harn nicht verunreinigt werden, da derselbe schnell abfliessend sofort

filtrirt wurde. Mit dem Koth kam derselbe niemals in Berührung.

Ehe das Thier in den Käfig gesetzt wurde, kathetrisirte ich dasselbe mit einem gut desinficirtem Katheter und entleerte die letzten Tropfen Harns durch Druck auf die Blase. Ein eitriges Secret, welches sich bei Hunden im Sommer leicht hinter dem Praeputium ansammelt, liess es zweckmässig erscheinen, um eine Cystitis zu vermeiden, vor jeder Kathetrisirung die Eichel mit einer schwachen Carbollösung abzuwaschen. Unter Anwendung dieser Vorsichtsmassregeln habe ich nie entzündliche Reizungserscheinungen von Seiten der Blase auftreten sehen, trotzdem lange Zeit täglich einmal, zu Anfang und an den Versuchstagen sogar zweimal kathetrisirt wurde. Eine an den Katheter angesetzte Glasröhre liess den Harn direct in einen Maascylinder von 1000 ccm laufen, so dass man nach dem Erkalten sofort die Menge des Harns ablesen konnte. War die Blase entleert, so wurde der Hund gewogen und erhielt sodann seine 450 g Fleisch.

In den ersten Tagen setzte man dem Hund eine Schaale mit destillirtem Wasser, welchem 0,6 % eisenfreies Chlornatrium zugesetzt war, in den Käfig. Später wurde ihm das Wasser nur ein bis zweimal gereicht, und die in 24 Stunden aufgenommene Menge notirt. Dies geschah, um ein klareres Bild über den Einfluss der Wasseraufnahme sowohl auf die Gewichtsverhältnisse des Thieres, als auch auf die ausgeschiedenen Harnmengen zu erhalten.

Der Koth, den der Hund nur dreimal während der Dauer der Versuchsreihe absetzte, war stets normal und wurde, ausgenommen am 30. Juli, stets ausserhalb des Käfigs entleert.

Um sicher zu sein, dass bei den mit dem Harn vorzunehmenden Manipulationen, welche bis zur Bestimmung des Eisens ziemlich weitläufig sind, kein Eisen von aussen in das Versuchsmaterial gelange, war es vor allem nöthig, dass die Umgebung, in welcher gearbeitet wurde, der Art war, dass ein hieraus entstehender Fehler als ausgeschlossen betrachtet werden konnte.

Es hatte sich aber bei Vorversuchen gezeigt, dass von dem im Laboratorium an Fenstern etc. sich befindenden rostigen Eisen nicht unbedeutende Mengen in der Atmosphäre suspendirt waren, so dass, wenn man von dem auf einem gläsernen Digestoriumdach liegenden Staub ein wenig in einem Reagensglas mit Salzsäure kochte, und dann Ferrocyankalium hinzusetzte, man einen dunkelblauen Niederschlag erhielt.

Es wurde deshalb, da in den vorliegenden Versuchen selbst die kleinsten Verunreinigungen des Materials mit Eisen die Resultate trüben konnten, ein Zimmer so hergerichtet, dass alles Eisen, was zu entbehren war, entfernt wurde, das übrige aber mit einer Lackschicht überzogen. Nachdem dann die Wände neu geweisst waren, konnte man sicher sein, dass aus der Umgebung kein Eisen in die Versuchsobjecte gelangen werde, da auch die Stative und sonstigen Geräthe, soweit sie nicht aus Messing waren, stets sorgfältig lackirt gehalten wurden.

Es wurde endlich noch controlirt, dass auch alle bei dem Versuch zu benutzenden Reagentien völlig eisenfrei seien, wobei sich ergab, dass die Schwefelsäure, Salzsäure, sowie das kohlensaure Natron, welches letzteres ich dem Harn zusetzen wollte, um ein Durchbrennen der Platintiegel durch freiwerdende Phosphorsäure beim Veraschen zu verhindern, dieser Forderung entsprachen. Nur das zur

Reduction der Aschenlösung bestimmte Zink enthielt nachweisbar nicht unbedeutende Mengen Eisens. Es wurde deshalb ein angeblich absolut reines Zink bezogen, das sich jedoch ungemein langsam löste und dennoch nicht zu vernachlässigende Spuren von Eisen aufwies, sodass es gerathener erschien, das erste eisenreichere und leichter lösliche Zink zu benutzen, wenn nur der Eisengehalt desselben als ein constanter nachzuweisen war. Ich wog deshalb 6 Portionen zu je 1 g ab und löste sie in je 25 ccm der später zum Lösen der Asche zu benutzenden Schwefelsäure, setzte dann noch je 10 g kohlensauren Natrons hinzu, und unterwarf so in diesen 6 Controlversuchen alle die bei den Hauptversuchen anzuwendenden Reagentien, und zwar in gleicher Menge und Art und Weise, wie bei den später auszuführenden Harnbestimmungen, einer quantitativen Prüfung. Demnach konnten alle etwa entstehenden Fehler als eliminirt betrachtet werden, wenn man den durch die erwähnten Reagentien erzeugten Gesammtfehler in Abzug brachte. Es ergab sich, dass das angewandte Material in allen 6 Proben beim Titriren eine Menge Hypermanganatlösung erforderte, welche einer Eisenmenge von 1,8 mg entsprach. Somit konnte das Zink unter diesen Bedingungen als zum Versuch brauchbar angesehen werden.

Die Untersuchung des Harnes wurde nun folgendermassen angestellt: Von dem gemessenen Gesammtharn wurden 10 ccm in einem Messkolben auf das 10fache verdünnt, um mit dieser Lösung nach dem Verfahren von Knop-Hüfner den Harnstoff zu bestimmen und so einen Anhaltspunkt für den Stoffwechsel des Hundes zu haben. Ich wählte gerade diese Methode, weil sie sich relativ schnell ausführen lässt, und ich durch meine vor

2 Jahren angestellten Versuche[10] in derselben eine gewisse technische Uebung besass.

Zur Bestimmung des im Harn enthaltenen Eisens wurde nun folgendermassen verfahren. Nachdem der Gesammtmenge des Harnes die erwähnten 10 ccm zur Harnstoffbestimmung entnommen waren, wurde der Rest in zwei gleiche Hälften getheilt. Die eine wurde in einem Becherglas, das mit Filtrirpapier gut verschlossen wurde, aufgehoben, um zu einem etwaigen Controlversuch dienen zu können. Die andere Hälfte wurde sodann genau in der Weise, wie es Hamburger[11] gethan hat, verbrannt. Die meist weissen Aschen wurden mit 25 ccm der von Mitscherlich[12] angegebenen verdünnten Schwefelsäure übergossen. Nachdem alles gelöst war, wurde die Lösung noch einige Zeit auf dem Wasserbad erwärmt, und nach dem Erkalten und vorsichtigen Verdünnen mit Wasser in einen kleinen Glaskolben gespült und gut verschlossen, da ich die Titration der sämmtlichen Aschenlösungen erst am Ende der Versuchsreihe hintereinander machen wollte, um so Schwankungen in der Fehlergrösse durch Veränderungen des Titers der Chamäleonlösung zu vermeiden.

Um mich zu überzeugen, dass kein Eisen in den Platinschaalen, die bisweilen dunkele Flecken zeigten, zurückgeblieben sei, reinigte ich dieselben mit saurem schwefelsaurem Natron, welches ich in denselben schmolz. Die Lösung dieser Schmelze auf Eisen untersucht, ergab jedoch stets negative Resultate.

Bei der Bestimmung des Eisengehaltes der Aschenlösungen bediente ich mich ebenfalls, wie Hamburger[13], der Titrationsmethode mit übermangansaurem Kalium. Meine Permanganatlösung war nach den Angaben von Fresenius[14] auf Claviersaitendraht eingestellt, und es entsprach zur Zeit der Ausführung der Bestimmungen 1 ccm Lösung 0,78 mg Eisen.

Da die Hypermanganatlösungen so leicht ihren Titer verändern, und man dies hauptsächlich der Einwirkung des Staubes, der Luft und des Lichtes zugeschrieben hat, so wollte ich versuchen, ob, wenn man die Lösung diesen Einwirkungen soweit als möglich entzieht, es gelingen werde, dieselbe aufzubewahren, ohne dass sie ihren Titer wesentlich ändert. Deshalb wählte ich als Aufnahmgefäss eine Flasche mit 2 Tubuli; in die eine Oeffnung ragte eine mit Schliff versehene Röhre bis fast zum Boden, die in der andern befindliche endete gleich oben in der Flasche. Die Schliffe beider Röhren wurden nicht gefettet, sondern, nachdem die Flasche mit besonderer Sorgfalt gereinigt war, mit Siegellack luftdicht verschlossen. Beide Röhren waren im rechten Winkel gebogen und mit Glashähnen versehen. Das Rohr, welches bis an den Boden des Gefässes reichte, war an seinem äusseren Ende dem Durchmesser der Spitze einer Glashahnbürette entsprechend ausgezogen, das andere Rohr wurde durch einen Gummischlauch mit einem gut gewaschenen, chlorfreien Sauerstoff enthaltenden Gasometer verbunden, und dessen Hahn bleibend geöffnet, sodass das Gas im Gefäss mit demjenigen im Gasometer unter gleichem Druck stand. Beim Einfüllen der Permanganatlösung wurde das Aufnahmegefäss zuerst mit der Luftpumpe evacuirt, mit reinem Sauerstoff gefüllt, und nochmals leer gepumpt. Darauf liess ich das Vacuum die Lösung, welche 4 Wochen im Dunkeln gestanden hatte, einsaugen. Dann wurde, wie erwähnt, unter Oeffnen des Gasometer-Hahnes der Gasometer angesetzt und luftdicht verbunden. Die die Lösung enthaltende Flasche wurde dann in einen gut schliessenden Holzkasten gesetzt und die Löcher, durch welche die Röhren gingen, sowie diese selbst mit schwarzem Tuch umwickelt, und so jede Einwirkung von Licht abgehalten.

Beim Füllen der Bürette brauchte man jetzt nur den Ausflusshahn zu öffnen, nachdem das untere Ende derselben durch ein Schlauchstückchen so mit der Röhre verbunden war, dass Glas auf Glas passte, der Gasometerdruck trieb die Lösung in die Bürette hinauf. Es hielt sich das Niveau des Gasometerwassers, da alles gut schloss, auch bei offenstehenden Zwischenhähnen auf gleicher Höhe, und war also ein Eindringen von Luft in das Gefäss unmöglich.

Es zeigte sich nun, dass die unter diesen Bedingungen hergestellte und aufbewahrte Lösung zwar in der ersten Zeit ihren Titer um ein geringes veränderte, dann aber denselben constant beibehielt. Dies beweisen die nachfolgenden Zahlen:

Am 20. Juli	entsprachen	10	ccm	Chamäleonlösung	8,0	mg	Fe
Am 28. Sept.	»	10	»	»	7,8	»	»
Am 2. October	»	10	»	»	7,6	»	»
Am 28. »	»	10	»	»	7,7	»	»

Da es beim Titriren oft störend wirkte, dass durch die in der Bürette befindliche Chamäleonlösung ein farbiger Lichtreflex in die zu titrirende Lösung fällt, und so die Endreaction vorzutäuschen im Stande ist, so brachte ich unmittelbar über dem Hahn der Bürette eine Blende aus weissem Karton an. Ausserdem stellte ich das Blecherglas, welches die zu titrirende Flüssigkeit enthielt, so in ein grösseres, dass der Boden des ersteren von dem des zweiten durch eine bedeutendere Luftschicht getrennt war, da man auf diese Weise die auf dem untergelegten weissen Papier entstehenden Schatten des Glases vermeiden kann, welche das scharfe Wahrnehmen der Endreaction bisweilen beeinträchtigen.

Bei der grossen Verdünnung der Manganatlösung aber kann man sich trotz aller dieser Vorsichtsmassregeln

doch bei dem Eintreten der Endreaction um 1—2 Tropfen täuschen. Diese entsprechen aber höchstens 0,1 ccm Lösung, somit 0,078 mg Fe, ein Fehler, der freilich gleichgültig erscheint, aber dadurch einige Bedeutung erhält, dass er sich bei der Berechnung des Eisens für den gesammten Tagesharn im vorliegenden Falle vervierfacht. Somit wäre die Fehlergrenze der Methode auf 0,3 mg anzusetzen, ein Werth, welcher indessen auch bei Wägungen innerhalb der Fehlergrenzen liegt.

Zur Reduction des in der Asche enthaltenen Eisens bediente ich mich nicht der schwefligen Säure, wie Hamburger[15] es gethan, sondern des von mir auf seinen constanten Eisengehalt controlirten, feingranulirten Zinks.

Es wurden die in den kleinen Kolben aufbewahrten Aschenlösungen noch einmal durch ein aschefreies Filter in einen Masskolben von 200 ccm filtrirt, das Filter sorgsam ausgewaschen, und dasselbe, nachdem der erste Kolben wieder untergesetzt war, durchstossen, der auf dem Filter zurückgebliebene Niederschlag hineingespült, mit concentrirter Schwefelsäure versetzt und so lange gekocht, bis die Säure wieder durch Verdampfen von dem zugesetzten Wasser befreit war. Waren noch Spuren von Eisen auf dem Filter zurückgeblieben, so mussten sie sich jetzt nachweisen lassen. Dies gelang indessen nie.

Es war somit alles im Harn befindliche Eisen in der zur Reduction bestimmten Lösung. Nachdem ich nun derselben 1 g des Zinks zugesetzt hatte, wurde die Maasflasche mit einem von 2 Glasröhren durchsetzten Kork geschlossen. Darauf leitete ich mit Kupfersulphat und Natronlösung gewaschene Kohlensäure durch den Luftraum des Kolbens, während sich das Zink unter Erwärmen bis zur Siedehitze im Kolben löste, der dabei in geneigter Stellung sich befand.

War dies geschehen, so wurde noch einige Minuten weitergekocht, dann die Flüssigkeit im Kohlensäurestrom erkalten lassen. War dieselbe ziemlich auf Zimmertemperatur abgekühlt, was durch Einsenken des Kolbens in kaltes Wasser schnell zu erreichen war, so verband ich mit dem die Kohlensäure abführenden Rohr das bis an den Rand gefüllte Rohr eines Ballons, wie ihn Büchele r[16] in seiner Arbeit beschreibt, welcher ausgekochtes Wasser enthielt und dessen Inhalt in diesem Falle unter Kohlensäuredruck stand. Mit Hülfe desselben trieb ich das Wasser in die reducirte Aschenlösung enthaltende Maasflasche. War auf diese Weise der Kolben bis zur Marke gefüllt, so nahm ich unter fortlaufendem Kohlensäurestrom den Kork ab, schloss die Flasche schnell mit der Hand und schüttelte um. Darauf setzte ich den Kork wieder auf, leitete abermals Kohlensäure durch den Luftraum und liess, nachdem die beiden Röhren verschlossen waren, die Flasche stehen, bis der durch Kohlentheilchen des Zinks erzeugte Niederschlag sich gesetzt hatte. War dies geschehen, so öffnete ich schnell und nahm mit einer Saugpipette 100 ccm heraus, titrite diese, und goss den Rest zur zweiten Titration vorsichtig vom Niederschlage ab. Auf diese Weise vermied ich, soweit als möglich, jede neue Oxydation des in der Lösung enthaltenen Eisens nach stattgehabter Reduction, und glaube mich somit der Ueberzeugung hingeben zu dürfen, dass alle im Harn enthaltenen Eisenmengen in Form des Oxydulsalzes zur Titration gelangten, und die gefundenen Eisenwerthe also genau das im Harn enthaltene Eisen wiedergeben.

Dass ich mich bei der Reduction des Eisens dieser Methode bedient hatte, und nicht der von Hamburger[17] angegebenen, war in sofern vortheilhaft, als ich nach-

träglich mehr und mehr zu der Ueberzeugung gelangte, dass letztere nicht so zuverlässig ist, wie Hamburger[18] angenommen hat. Dieselbe liefert nämlich allem Anscheine nach zu hohe Werthe.

Es fiel mir nach Beendigung meiner Versuche auf, dass die von mir für den normalen Tagesharn gefundenen Eisenwerthe von denen Hamburgers differirten, und dass auch Dietl[19] bei seinen Versuchen geringere, den meinen nahestehende, Mengen gefunden hatte. Berechnet man nämlich nach Dietl das in 24 Stunden normal ausgeschiedene Eisen auf 1000 ccm Harn und 1000 g Hund, so ergiebt sich dass

Hamburger	1,19	mg
Dietl	0,30	»
ich	0,28	»

Eisen fanden. Somit erschien es mir angezeigt, da ich nach langem Suchen in meiner Methode keinen dies erklärenden Fehler finden konnte, die Methode Hamburgers einer Controle zu unterwerfen, welche er selbst nicht angestellt zu haben scheint.

Ich bereitete mir durch Einleiten von schwefliger Säure in destillirtes Wasser eine wässrige Lösung derselben. Von dieser setzte ich einige Tropfen zu einer grösseren Menge destillirten Wassers in einer Kochflasche, die durch einen von 2,3 mm weiten Röhren durchsetzten Kork geschlossen wurde; das eine Rohr, das an seinem unteren Ende schräg abgeschnitten war, tauchte eben bis in die Flüssigkeit, so dass das durch dieselbe strömende Gas über den Wasserspiegel hinstreichen musste; das andere Rohr endete oben unmittelbar unter dem Kork. Die ganze Flasche wurde in ein Wasserbad gesetzt, welches während des ganzen Versuchs kochend erhalten wurde. Darauf leitete ich einen lebhaften Strom gut gewaschener Kohlensäure durch die Flasche und liess das abströmende

Gas durch eine stark verdünnte Lösung von hypermangansaurem Kali streichen. In dieser Weise wurde nach den Vorschriften Hamburgers[20] solange Kohlensäure durchgeleitet, bis das entweichende Gas die Chamäleonlösung nicht mehr veränderte, wenn es 20 Minuten dieselbe passirt hatte. War dieser Punkt eingetreten, so liess ich das ganze im Kohlensäurestrom erkalten, gab 100 ccm mit einer Pipette in ein Becherglas und titrirte dieselben. Für eine Menge von 100 ccm destillirten Wasser genügten 2 Tropfen meiner Permanganatlösung, um eine zweifellose Rosafärbung zu erzeugen; zu den 100 ccm der nach Hamburger behandelten Lösung jedoch brauchte ich 0,5 ccm meiner Chamäleonlösung. Zieht man nun von diesen die 2 Tropfen = 0,1 ccm ab, welche zur Färbung der gleichen Menge Wasser nöthig sind, so wurden 0,4 ccm der Permanganatlösung bei dem Versuche reducirt; diese entsprechen aber 0,3 mg Eisen, da nach der vorangegangenen Titercontrole 1 ccm = 0,76 Fe war. Nun arbeitete aber Hamburger mit nur $^1/_5$ der zu bestimmenden Harnmenge, so dass dieser Fehler sich verfünffacht, und also jedesmal 1,5 mg abzuziehen wären. Ich wiederholte den Versuch noch zweimal genau in derselben Weise und erhielt beidemale wieder dasselbe Resultat.

Darauf stellte ich den Versuch so an, dass das die Kohlensäure zuleitende Rohr in die Flüssigkeit bis fast an den Boden eintauchte, und die Flüssigkeit selbst kochend gehalten wurde, wie dies Hamburger[21] in seiner ersten Arbeit gethan hatte, um zu sehen, ob unter diesen Bedingungen es gelingen werde, alle schweflige Säure zu entfernen. Aber das Resultat war dasselbe wie bisher: 100 ccm = 0,5 ccm Chamäleonlösung. Endlich

leitete ich einfach Luft durch die Flüssigkeit, während dieselbe kochte; doch auch dies änderte am Schlussresultat nichts.

Es sei bemerkt, dass bei den ersten 3 Versuchen der Strom der Kohlensäure etwa 15 Stunden laufen musste, ehe die vorgesetzte Chamäleonlösung sich nicht mehr veränderte. Bei Versuch 4 und 5 liess ich ohne Rücksicht auf die vorgelegte Lösung den Strom 24 Stunden einwirken.

Um sicher zu sein, dass die erhaltenen Werthe auf zurückgehaltener schwefliger Säure beruhten, prüfte ich die schweflige Säure auf ihre Reinheit, wobei sich zeigte, dass dieselbe geringe Mengen Schwefelsäure enthielt. Um zu controliren, ob diese einen Einfluss auf das Eintreten der Endreaction haben könne, setzte ich zu 100 ccm destillirten Wassers 10 Tropfen concentrirter Schwefelsäure und titrirte dieselben. Es ergab sich, dass sich die Lösung genau wie das Wasser nach Zusatz von 0,1 ccm Permanganatlösung färbte. Auch die Temperatur der Lösung ist ohne Einfluss.

Endlich leitete ich gewaschene Kohlensäure mehrere Stunden durch destillirtes Wasser, um zu sehen, ob durch diese der Fehler bedingt sein könnte, aber auch dieser Versuch ergab ein negatives Resultat.

Somit glaube ich, ist man gezwungen anzunehmen, dass sich die schweflige Säure nicht ganz aus dem Wasser entfernen lässt, weder durch Ueberleiten von Kohlensäure über die bis nahe zum Kochen erwärmte Lösung, noch auch wenn der Kohlensäurestrom durch die kochende Lösung selbst streicht.

Da nun Hamburger[22] selbst sagt, dass schon sehr geringfügige Mengen zurückbleibender schwefliger Säure erheblichere Fehler veranlassen können, und aus

den obigen Versuchen sich ergiebt, dass durch die erwähnten Verfahrungsarten die schweflige Säure eben nicht absolut aus dem Wasser zu vertreiben ist, so liesse sich der durch sie entstehende Fehler nur dadurch eliminiren, dass man ihn, da er sich als constant zu erweisen scheint, in Rechnung zöge.

Da es nach den vorhandenen Untersuchungen[23] keinem Zweifel mehr unterliegen kann, dass in jedem normalen, innerhalb 24 Stunden ausgeschiedenen Harn sich quantitativ bestimmbares Eisen befindet, so erschien es geboten, vor jedem Versuch einige Tage hindurch das in der Tagesmenge des normalen Harns enthaltene Eisen zu bestimmen, wie es auch Hamburger[24] gethan hatte.

Es bestätigte sich dabei wieder der von Hamburger[25] gefundene Satz, dass das normal ausgeschiedene Eisen bei annäherndem Stoffwechselgleichgewicht sich seiner Menge nach an den einzelnen Tagen ziemlich gleich verhält, wie dies aus den Zahlen der Tabelle ersichtlich ist.

Nachdem also einige Tage die normale Eisenausscheidung beobachtet war, wurde dem Thiere Eisen subcutan injicirt.

Zur Injection bereitete ich mir unmittelbar vor den Versuchen eine Lösung von weinsaurem Eisenoxyd-Natrium, indem ich einige Gramm des Salzes löste, filtrirte und das Filtrat durch einige Tropfen Natronlösung eben schwach alkalisch machte.

Der Eisengehalt der Lösung wurde sodann gewichtsanalytisch bestimmt.

Da Meyer und Williams[26] gezeigt hatten, dass das Eisen selbst in relativ geringen Mengen ins Blut

gebracht, giftige Wirkungen erzeugt, und da nach den Versuchen derselben, sowie denen von Glaevcke[27] eine Wirkung auf den Darm zu erwarten stand, die Erfahrung aber gelehrt hat, dass selbst die bestdressirten Hunde unter derartig abnormen Bedingungen Harn und Koth in den Käfig entleeren, so wählte ich, um dies wo möglich zu vermeiden, beim ersten Versuch die kleine Menge von 22,5 mg Eisen. Dieselbe wurde so auf 24 Stunden vertheilt, dass der Hund Abends nach dem Katheterisiren 9 mg, am nächsten Morgen um 10 Uhr abermals 9 mg, und um 11 1/4 Vormittags 4,5 mg erhielt. Bei dem zweiten Versuch, 4-5ten August, erhält der Hund Abends 18 mg, Morgens 9 mg Fe. Bei dem dritten Versuch, 9-10ten August, Abends 8 Uhr, auf einmal die 36 mg Eisen.

Hatten Meyer und Williams[28] die tödtliche Dosis schon sehr niedrig gefunden, so zeigte sich jetzt diejenige, welche unter Umständen Störungen im Befinden des Thieres zu bewirken im Stande ist, noch weit kleiner, als man nach jenen Versuchen hätte erwarten sollen. Der Hund hatte beim ersten Versuch nur 22,5 mg Eisen erhalten, also, da er 12 Kilo wog, nur 1,8 mg pro Kilo; und doch war sein Befinden dadurch so stark beeinflusst, dass er am nächsten Abend die Nahrung verweigerte, und in der Nacht 400 ccm Harn in den Käfig entleerte, der jedoch, da er, wie oben erwähnt, aufgefangen wurde, zur Untersuchung durchaus brauchbar war. Den Koth entleerte er an demselben Tage Nachmittags in den Käfig; doch kam derselbe nicht mit dem Harn in Berührung.

Die Erscheinungen, welche etwa 1/2 Stunde nach der Injection der ersten 9 mg, also nach nur 0,75 mg Eisen pro Kilo Hund, auftraten, bestanden in Zittern,

Schwanken mit dem Kopf und häufigem Lecken, welch letzteres vielleicht auf eine vermehrte Speichelabsonderung zu beziehen ist. Dabei trat bald Mattigkeit ein, und der sonst lebhafte Hund lag ruhig und theilnahmlos auf dem Boden des Käfigs und beachtete mich kaum, während er sonst bei einem Besuch sich stets an der Wand des Käfigs aufrichtete.

Die Erscheinungen konnten an jedem Injectionstage beobachtet werden; doch nahm der Hund am zweiten Injectionstage sein Fleisch, wenn auch nicht mit besonderer Lust, und bei einem dritten und vierten Versuch, welch letzterer nicht mehr in der Tabelle verzeichnet ist, war der Appetit, wenn auch noch nicht normal, so doch sichtlich besser. Es sei hier noch angeführt, dass bei dem kleinen, 6 Kilo schweren, oben erwähnten Hunde, welchem 7 mg pro Kilo injicirt wurden, eine Störung im Appetit nicht zur Beobachtung kam, während die übrigen Symptome sich auch bei diesem einstellten. Eine Temperaturbestimmung zu dieser Zeit ergab im After 39,9° bei der ersten, 40,2° bei der zweiten Injection.

Bei allen 3 Versuchen war der Hund innerhalb zweimal 24 Stunden völlig wieder hergestellt, so dass, da auch die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens dies zuliessen, nichts im Wege stand, die dem Injectionstage folgenden Tage schon wieder als Normaltage für den nächsten Versuch zu benutzen.

Leider verliefen die mit dem Koth vorgenommenen Eisenbestimmungen so wenig glatt, und waren die erzielten Zahlen so wenig vertrauenerweckend, dass ich von denselben hier ganz absehen zu müssen glaube, und es bis auf spätere Zeiten verschiebe, über die Ausscheidung des Eisens durch den Darm Versuche anzustellen.

Die Resultate der Versuchsreihe sind nun in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt, deren Besprechung wir uns jetzt zuwenden wollen.

Aus den Gewichtsangaben geht hervor, dass der Hund während der Versuchszeit beständig an Gewicht abgenommen hat, was bei der geringen Nahrungszufuhr von 450 g Fleisch nicht auffallen kann, aber auch wohl auf die Untersuchung ohne Einfluss ist. — Dass der Hund am 30ten plötzlich eine Gewichtszunahme von 460 g, und am folgenden Tage einen Gewichtsverlust von 690 g zeigte, erklärt sich daraus, dass derselbe am 30ten kurz vor dem Wiegen Wasser zu sich genommen hatte. Deshalb wurde ihm von diesem Tage ab, wie schon erwähnt, das Wasser nur 2 mal täglich, nie aber später als Mittags gereicht.

Was die Harnmenge anlangt, so steigt dieselbe an dem Injectionstage, sowie an dem folgenden Tage, etwas an, und es entspricht dieser Vermehrung auch eine Zunahme des Harnstoffgehaltes, welche aber am 30-31ten Juli nicht hervortreten konnte, weil der Hund kein Futter hatte nehmen wollen, und somit das Stoffwechselgleichgewicht gestört war. Dieses hatte sich jedoch am folgenden Tag schon wieder nahezu hergestellt. Ob man aus dieser Vermehrung des Harnstoffs auf einen durch das Eisen bedingten erhöhten Zerfall von Körpereiweiss schliessen darf, erscheint zweifelhaft.

Wenden wir uns nun zu der Betrachtung der Eisenwerthe, so ergiebt sich, dass an den Normaltagen der ersten Reihe im Durchschnitt pro Tag 1,18 mg Eisen ausgeschieden wurden, an denen der zweiten Reihe 1,17 mg pro Tag, an denen der dritten Reihe 0,87 mg pro Tag; also überhaupt pro Tag durchschnittlich 1,08 mg Eisen zur Ausscheidung gelangten.

Wenn man die kleinen Mengen bedenkt, um die es sich bei der Bestimmung handelt, so darf man wohl diese Zahlen, trotz ihrer Schwankungen als im allgemeinen gut untereinander stimmend bezeichnen.

Der Harn nun, welcher innerhalb der 24 Stunden des Injectionstages vom 29-30 ten abgesondert wurde, enthielt 2,31 mg, der vom 4-5 ten 1,78 mg, und der vom 9-10 ten 1,36 mg Eisen; wobei zu bemerken ist, dass an den beiden erstgenannten Tagen das Resultat das Mittel von zwei Untersuchungen darstellt, was auch von dem Werthe des am 1-2 ten gewonnenen Resultates gilt. Der Harn vom 9-10 ten und 10-11 ten wurde vollständig auf einmal verascht und bestimmt, sodass in diesem Falle ein Controlversuch nicht anzustellen war.

Es erhebt sich also der Eisengehalt des ersten Injectionstages um 1,13 mg, der des zweiten um 0,61 mg, der des dritten um 0,49 mg über den Durchschnitt des Eisengehaltes der vorangegangenen Normaltagesharne.

Diese Werthe kann man aber, da die Fehlergrenze der Methode wie oben angegeben 0,3 mg beträgt, als ausserhalb dieser Grenze liegend bezeichnen. Ferner sieht man aus diesen Zahlen, dass im ersten Falle von dem injicirten Eisen 4,6 %, im zweiten Falle 2,2 %, im dritten Falle 1,4 % im Harn zur Ausscheidung gelangten, und dass diese Ausscheidung innerhalb 24 Stunden beendet ist, da an den nächsten Tagen keine wesentliche, ausserhalb der Fehlergrenze liegende Erhebung der Eisenwerthe zu bemerken ist. Es stimmt somit dies Verhalten der Eisenausscheidung mit demjenigen überein, welches in den an Kaninchen angestellten Versuchen gefunden wurde.

Auffallen muss es endlich, wenn man das Verhältniss der Mengen des injicirten zu denen des ausgeschie-

denen Eisens in den einzelnen Versuchstagen vergleicht, dass trotzdem bei jedem folgenden Versuch die Menge des injicirten Eisens steigt, die des ausgeschiedenen procentarisch so erheblich sinkt.

Der Grund hierfür dürfte vielleicht in den verschiedenen Bedingungen für die Resorption zu suchen sein.

Beim ersten Versuch waren nämlich die Einzeldosen klein und wurden innerhalb 18 Stunden in grösseren Zeitabständen verabreicht; im zweiten Falle dagegen betrug die erste Dosis bereits 18 mg, und es folgte die zweite und letzte mit 9 mg nach 14 Stunden; im dritten Falle endlich wurde die ganze Menge von 27 mg auf einmal gegeben. Können nun aber die Nieren nur kleine Mengen zur Zeit eliminiren und verfällt die übrige Menge einem anderen Schicksal, wie dies aus den Vers. III und IV S. 13 hervorzugehen scheint, so mussten die Bedingungen für eine ergiebigere Ausscheidung um so günstiger sein, je mehr die Gesammtdosis zeitlich vertheilt wurde.

Auf Grund dieser Versuchsreihen scheint also die Annahme berechtigt, dass, wenn man das Eisen in nicht allzu toxischen Mengen und in zweckmässiger Form sogar direct in die Säftemassen selbst bringt, im Harn nur eine sehr geringe Menge davon ausgeschieden wird, nach meinen Versuchen etwa zwischen 1 und 5 % des injicirten Eisens. Diese Ausscheidung ist aber innerhalb weniger Stunden vollzogen.

Die bei weitem grössere Menge des Metalls müsste demnach entweder an einer anderen Stelle zur Ausscheidung gelangen, oder aber im Körper zurückgehalten werden. Hieraus würde sich weiter ergeben, dass bei allen

Versuchen, welche über die Resorption des Eisens vom Darm aus angestellt wurden, aus dem im Harn gefundenen Eisen ein Schluss auf ergiebige Resorption ebensowenig gemacht werden könnte, wie man auf Grund der auf diesem Wege erhaltenen Resultate eine geringe Resorption des Eisens vom Intestinaltractus aus anzunehmen berechtigt wäre, da man nicht nachweisen kann, wieviel von dem im Koth gefundenen Eisen nach Uebergang in die Circulation wieder zurück in den Darm ausgeschieden worden ist, und wieviel unresorbirt den Darmtractus passirt hat.

Zu der Annahme einer äusserst geringen Resorption konnten aber die Versuche von Hamburger[29] um so eher verleiten, als man Angaben über aufgetretene Vergiftungserscheinungen in seiner Arbeit vermisst.

Will man also Aufschlüsse über das Verhalten der Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus haben, so dürfte man sich in Zukunft nicht mehr allein an die Nieren wenden, deren Ausscheidungskraft auf sehr geringe Mengen, wenige Milligramm pro Tag, beschränkt zu sein scheint, sondern hätte vielmehr seine Aufmerksamkeit dem Darmtractus mit den in ihn mündenden grösseren und kleineren Secretionsorganen zuzuwenden, da sie es aller Wahrscheinlichkeit nach sind, welche in grösseren Mengen Eisen aus dem Körper zu eliminiren vermögen.

Die vorliegende Arbeit wurde im Laboratorium des Herrn Professor Schmiedeberg ausgeführt, welcher mich, ebenso wie auch Herr Dr. v. Schröder, in der liebenswürdigsten Weise unterstützte, wofür ihm hier meinen besten Dank auszusprechen mir eine angenehme Pflicht ist.

Versuchs-Tabelle.

Datum von 6 Uhr N. M. bis 6 Uhr N. M.	Gewicht des Hundes nach dem Kathetrisiren und vor der Nahrungsaufnahme um 6 Uhr N. M. des letztgenannten Tages.	Innerhalb der bezeichneten 24 Stunden aufgenommene Wassermengen.	Innerhalb der bezeichneten 24 Stunden ausgeschiedene Harnmengen.	Innerhalb der bezeichneten 24 Stunden ausgeschiedene Harnstoffmengen.	Innerh der bezeichn 24 Stun aufge nomme Fleisc menge
26.-27. Juli	12810 gr		520 cbcm	32,18 gr	450 g
27.-28. »	12760 »		515 »	30,24 »	450
28.-29. »	12680 »		510 »	29,12 »	450
29.-30. »	13140 »		655 »	32,09 »	450
30.-31. »	12450 »	500 cbcm	780 »	7,11 »	0,00
31.Juli-1.Aug	12370 »	200 »	555 »	28,82 »	450
1.-2. Aug.	12420 »	300 »	530 »	29,99 »	450
2.-3. »	12540 »	350 »	510 »	30,87 »	450
3.-4. »	12500 »	170 »	490 »	30,52 »	450
4.-5. »	12270 »	170 »	570 »	33,91 »	450
5.-6. »	12440 »	460 »	565 »	35,19 »	450
6.-7. »	12340 »	160 »	525 »	31,44 »	450
7.-8. »	12280 »	170 »	510 »		450
8.-9. »	12470 »	450 »	520 »		450
9.-10. »			650 »		450
10.-11. »			545 »		450

Innerhalb der bezeichneten 24 Stunden im Harn ausgeschiedene Eisenmengen.	Mittel der an den Normaltagen ausgeschiedenen Eisenmengen.	Mengen des innerhalb der bezeichneten 24 Stunden injicirten Eisens.	Farbe des Harns.	**Bemerkungen.**
1,17 mg	1,18 mg		gelb	Eiweiss war nie im Harn nachzuweisen.
1,11 »			gelb	
1,27			gelb	
2,31 » (2,39 / 2,23)		22,5 mg	orange	
1,39 »	1,17 mg		gelb	
1,03 »			gelb	
1,39 » (1,48 / 1,30)			gelb	
0,95 »			gelb	
1,12 »			gelb	
1,78 » (1,86 / 1,71)		27,0 mg	orange	
1,06 »	0,87 mg		gelb	
0,94 »			gelb	
0,71 »			gelb	
0,80 »				
1,36 »		36,0 mg		An diesen beiden Tagen wurde die gesammte Harnmenge auf einmal verascht und bestimmt.
0,77 »				

Litteraturnachweis.

1. S. 4. Meyer und Williams, Ueber acute Eisenwirkung,
Archiv für experimentelle Pharmakologie und Pathologie. B. XII, S. 70.

2. S. 5. Qualitativen Eisennachweis in der Harnasche nach Eiseneinfuhr benutzten:

a) Dietl und Heidler, Ueber Resorption von Eisenverbindungen. Prager Vierteljahrsschr. 1874 Bd. 2 (122) S. 93.

b) Bergeron und Lemaitre, Ueber die Ausscheidung von Arzneistoffen durch die Haut. Schmidts Jahrbücher 1864, 124. S. 163.

c) Lehmann, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Bd. II. 1850 S. 397.

d) Mayer, De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Inaug.-Dissert. Dorpat 1850. S. 40 ff.

e) Schroff, Lehrbuch der Pharmakologie. Wien 1856 S. 157 ff.

3. S. 5. Qualitativ wiesen Eisen in der normalen Harnasche nach

a) Simon, Medicinische Chemie. 1842 Bd. 2. S. 346.

b) Boussingault, Compt. rend. T. 64.

c) Hamburger, Zeitschrift für physiol. Chemie v. Hoppe-Seyler. Bd. 2, 1878/79. S. 192.

Quantitativ wiesen Eisen in der normalen Harnasche nach:

a) Fleitmann, Poggendorfs Annalen. 1849 Bd. 152 (76) S. 376.

b) Magnier, Ber. der deutschen chem. Gesellschaft. Berlin 1874 S. 1796 ff.

c) Müller, Ueber das Vorkommen von Eisen im Harn bei verschiedenen Krankheiten etc. Inaug.-Dissert. Erlangen 1882.

d) I Hamburger, Prager Vierteljahrsschr. 33. Jahrgang, 1876, Bd. 130, S. 147 ff. II Hamburger, Zeitschr. für physiol. Chem. von Hoppe-Seyler. 1878/79 Bd. 2. S. 191 ff.

e) M. J. Dietl, Experimentelle Studien über die Ausscheidung des Eisens. Sitzungsbericht der königl. Akad. der Wissenschaften. Wien 1875 Bd. 71. Abth. III, S. 420 ff.

f) Bidder und Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig 1852 S. 411.

Ausser den genannten führt Scherpf, Die Zustände und Wirkungen des Eisens im gesunden und kranken Organismus. Würzburg 1877, in diesem Sinne noch folgende Namen, aber ohne weitere Angaben der Stellen auf:

Viale, Hasse, Nitsch und Kramer, die ich aber aus dem angeführten Grunde nicht einsehen konnte.

4. S. 5. Qualitativen Nachweis von Eisen mit Schwefelammonium im frischen Harn nach Einführung von Eisen führen:

a) Lehmann, Lehrb. der physiol. Chemie. l. c. S. 398.

b) Schroff, l. c. S. 157.

c) Kölliker und Müller, Einige Untersuchungen über die Resorption von Eisensalzen. Verhandlungen der phys.-med. Gesellschaft von Kölliker. Bd. 6. 1855 S. 517 ff.

5. S. 5. Hamburger, l. c. II S. 193.

6. S. 6. Hamburger, l. c. II S. 193.

7. S. 11. Meyer und Steinfeld, Untersuchungen über die toxischen und therapeut. Wirkungen des Wismut. Arch. f. experiment. Pathol. XX 1886 S. 74 ff.

8. S. 12. Ueber Ausscheidung von Eisen im Harn nach Einführung des Eisens per os haben quantitativ gearbeitet:

a) Hamburger l. c. I. l. c. II.

b) Woronichin, Ueber Einfluss des Chlornatriums und Chlorkaliums auf die Assimilation etc. Zeitschrift der Gesellschaft der Aerzte zu Wien. 24. Jahrgang 1868. S. 159 ff. (Jahrbücher 15ter Jahrgang).

c) Dietl und Heidler, l. c. S. 89.

d) Müller, l. c.

9. S. 14. Hamburger, l. c. II.

10. S. 18. Carl Jacobj, Kritisches und Experimentelles zur Methode der Harnstoffbestimmung nach Knop-Hüfner. Fresenius, Zeitschr. für analytische Chemie. Bd. 24, Heft 3, p. 307 ff.

11. S. 18. Hamburger, l. c. II S. 197.

12. S. 18. Mitscherlich, Journal f. prakt. Chemie 81, S. 110, 1860.

13. S. 18. Hamburger, l. c. II S. 198.
14. S. 18. Fresenius, Anleitung zur quant. chem. Analyse. 6. Aufl. I, S. 276, 1876.
15. S. 21. Hamburger, l. c. II S. 197, 198.
16. S. 22. Bücheler, Beiträge zur Kenntnis des Pferdeblutfarbstoffs. Inaug.-Dissert. Tübingen-Stuttgart 1883 S. 20.
17. S. 22. Hamburger l. c.
18. S. 23. Hamburger l. c.
19. S. 23. Dietl, l. c.
20. S. 24. Hamburger, l. c. II S. 198.
21. S. 24. Hamburger, l. c. I S. 149.
22. S. 25. Hamburger, l. c. II S. 198.
23. S. 26. Cf. Litteraturnachw. Nr. 3.
24. S. 26. Hamburger, l. c. II.
25. S. 26. Hamburger, l. c. II S. 204.
26. S. 26. Meyer und Williams, l. c.
27. S. 27. Glœvecke, Archiv für experimentelle Pathologie, Bd. 17 S. 466 ff.
28. S. 27. Meyer und Williams, l. c.
29. S. 32. Hamburger, l. c. II.